

《原 著》

脳腫瘍動注療法における薬剤分布評価のための ^{99m}Tc-HMPAO 動注による脳 SPECT

小須田 茂* 草野 正一* 青木 茂樹** 鈴木 謙三**
 藤井 博史** 川上 亮二** 目崎 高志** 秋田佐喜子**
 中村 治*** 設楽 信行**** 寺田 一志****

要旨 脳腫瘍術後患者 17 例に対して、内頸動脈内動注療法時の脳内薬剤分布を評価するため、^{99m}Tc-HMPAO 18.5 MBq をカテーテルより選択的に動注し、脳 SPECT を撮像した。その結果、^{99m}Tc-HMPAO による SPECT は血管造影や DSA で予想された薬剤分布としばしば異なった分布を示した。眼動脈分岐部遠位で連続注入した場合、20% (2/10) が均一分布、限局性集積を含めると 80% (8/10) が不均一分布であったのに対し、パルス状に不連続注入 (pulsatile infusion) した場合は全例、均一分布であった (5/5)。眼動脈分岐部近位で連続注入した場合、80% (4/5) がほぼ均一分布を示した。不均一分布の原因は層流効果によると考えられ、pulsatile infusion により層流効果を防止できると思われた。結論として、^{99m}Tc-HMPAO は動注療法における脳内薬剤分布を評価するためのトレーサとして有用と考えられた。

(核医学 30: 613-620, 1993)

I. はじめに

悪性神経膠腫 (malignant glioma) の治療は、手術による拡大摘出後、化学放射線併用療法による治療を行うのが現時点では基本的な方法である¹⁾。われわれは神経膠腫治療の一環として、抗癌剤の内頸動脈内動注療法を施行してきた。抗癌剤を腫瘍巣へ選択的に注入すること、および網膜への副作用を防ぐため、眼動脈分岐部遠位 (supraophthalmic) での動注を主として施行してきた。しかし、層流効果 (laminar flow effect) のため、目的部位に抗癌剤が十分に到達していない可能性もあり²⁻⁴⁾、動注時の脳内薬剤分布を正確に評価する

必要がある。今回、われわれは脳腫瘍患者の血管造影施行時に ^{99m}Tc-d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO) をカテーテルより選択的に動注し、脳 SPECT を撮像して、その分布を評価した。その結果、いくつかの有用なる知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象は全例脳腫瘍術後例で、腫瘍残存ないし再発巣を有する 17 例である。男性 9 例、女性 8 例、年齢分布は 14~57 歳 (平均 44.5 歳) である。腫瘍の組織診断は glioblastoma 5 例、glioblastoma と anaplastic astrocytoma の混在 1 例、anaplastic astrocytoma 5 例、gemistocytic astrocytoma 2 例、astrocytoma Grade II 1 例、oligodendroglioma 1 例、anaplastic oligodendroglioma 1 例、mixed glioma 1 例であった。

17 例全例に対し、ACNU (nimustine hydrochloride) または VP16 (etoposide) による動注療法と ^{99m}Tc-HMPAO による脳 SPECT を施行し

* 防衛医科大学校放射線医学講座

** 都立駒込病院放射線診療科

*** 同 脳外科

**** 東邦大学医学部附属大橋病院放射線科

受付: 4 年 10 月 22 日

最終稿受付: 5 年 3 月 15 日

別刷請求先: 埼玉県所沢市並木 3-2 (☎ 359)

防衛医科大学校放射線医学講座

小 須 田 茂

た. このうち, 3 例は 2~6 か月の間隔をおいて 2 回施行した.

動注終了後, カテーテル (メディキット社 2.5 F~4.5 F ultratapered catheter) 先端をそのままとして, 血管造影検査室より RI 室へ患者をストレッチャーにて搬送し, ^{99m}Tc -HMPAO 18.5 MBq (500 μCi) (20 ml) を動注した. この時の注入方法は 1 分間 5.0 ml/ の速度で緩徐に連続注入する方法 (continuous slow infusion) と 2.5 ml/ の注射器で手押しで強く圧をかけて不連続に, パルス状に注入する方法 (pulsatile infusion) のいずれかとした. 内頸動脈薬剤注入時, カテーテル先端が眼動脈分岐部より遠位 (supraophthalmic) に位置していた検査が 15 件, 眼動脈分岐部より近位 (infraophthalmic) に位置していた検査が 5 件, 合計 20 検査である.

^{99m}Tc -HMPAO 動注後, 直ちに SPECT 撮像 (first study) を行った. first study 終了後, ^{99m}Tc -HMPAO 925 MBq (25 mCi) を肘静脈より静注した. 静注後に再び SPECT 撮像 (second study) を行い, second study から first study の SPECT 像を減じて subtraction image を得た.

SPECT 装置としては東芝製対向型回転カメラ 90A-E2 に低エネルギー用高分解能 コリメータを装着して用いた. 360 度, 4 度 ステップ, 64×64 マトリックスでデータ収集し, 撮像時間は各検査 15 分である. エネルギー設定は 140 keV \pm 10% とし, 画像再構成には 5 点スムージング後, Shepp

& Logan フィルターを用いた重畳積分法を行った. 吸収補正, 散乱線除去は行わなかった. スライス厚は 10.6 mm (2 pixels) とした.

III. 結 果

動注を行った脳動脈部位と注入方法および SPECT 上での ^{99m}Tc -HMPAO 脳内分布パターンを Table 1 に示す.

眼動脈分岐部より遠位 (supraophthalmic) で ^{99m}Tc -HMPAO を注入した場合, pulsatile infusion では全例, 注入動脈支配領域にほぼ均一な, びまん性分布が認められたのに対し, 連続注入では注入動脈支配領域に均一に分布した症例は 2 例 (20%) のみで, 5 例 (50%) が支配領域に限局性集積増加領域を一か所以上含む, びまん性不均一分布を示した. 限局性分布は 3 例 (30%) に認められた. このうち 2 例は腫瘍巣にほぼ一致した理想的分布であり, 今回の検討では腫瘍巣への ^{99m}Tc -HMPAO 集積は 11.8% (2/17) であった. subtraction 像と動注直後像を比較すると, いずれもほぼ同範囲の分布が認められた. 限局性分布 3 例のうち, 1 例は腫瘍巣に一致せず, 健常脳組織に限局性集積を示す不適切分布であった.

眼動脈分岐部より近位 (infraophthalmic) で注入した 5 例は全例, 連続注入法を用いたが, 4 例 (80%) が注入動脈支配領域に ^{99m}Tc -HMPAO のほぼ均一な分布を示した.

Table 1 ^{99m}Tc -HMPAO distribution patterns in 17 postoperative patients with brain tumor who underwent brain SPECT by intraarterial infusion of ^{99m}Tc -HMPAO

		^{99m} Tc-HMPAO distribution patterns				
		Type of infusion	Healthy	Brain	Only	Tumor localization
			Diffuse		Localized	
			Homogeneous	Heterogeneous		
Supraophthalmic segment of the ICA	Pulsatile infusion	5	0	0	0	
	Continuous slow infusion	2	5	1	2	
Intraophthalmic segment of the ICA	Continuous slow infusion	4	1	0	0	

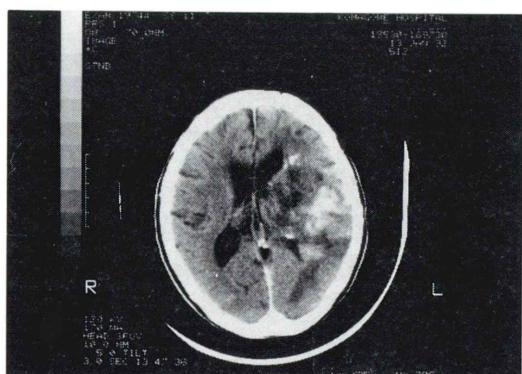


Fig. 1 A 56-year-old female with anaplastic astrocytoma. CT scan shows a low-density lesion with irregular enhancement in the left parietal lobe.

IV. 症 例

症例 1 56歳, 女性, 左頭頂葉 anaplastic astrocytoma 術後腫瘍残存例

CT スキャンでは左頭頂葉に造影剤により濃染される不整な高吸収域を認める (Fig. 1). 眼動脈分岐部より遠位で, 2 か月の間隔をおいて 2 回の動注療法を施行した. 初回は連続注入法を, 2 回目は pulsatile infusion 法を用いた. 初回の連続注入時の SPECT では前頭葉傍矢状洞部と大脳基底核に集積が高く, 不均一分布を示した. 一方, 2 回目の pulsatile infusion 法による SPECT では

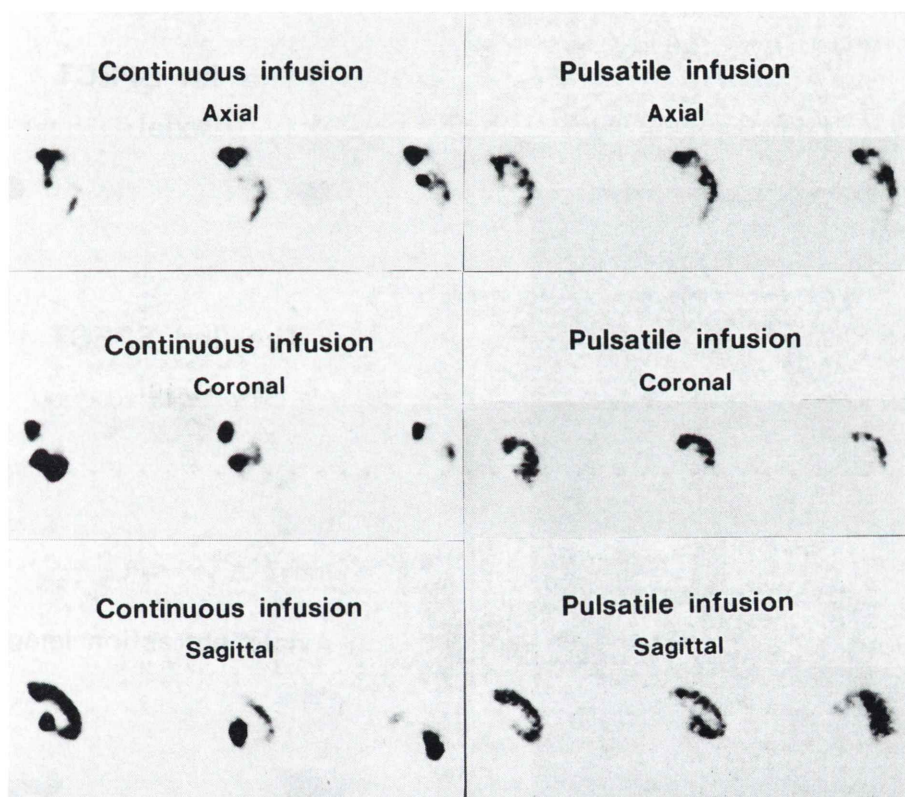


Fig. 2 The same patient as Fig. 1 received continuous infusion and thereafter pulsatile infusion of ^{99m}Tc -HMPAO from the supraorbital segment of the ICA at two month interval. Continuous infusion (5.0 ml/min) shows heterogeneous ^{99m}Tc -HMPAO distribution with intense localized uptake of tracer in the left frontal cortex and areas supplied by the anterior choroidal artery (Left Column). On the other hand, pulsatile infusion shows relatively homogeneous ^{99m}Tc -HMPAO distribution in the left cerebral hemisphere (Right Column). Each study contains images from the same brain levels,

左前頭葉、頭頂葉、側頭葉にほぼ均一な分布が認められた。腫瘍巣への明らかな ^{99m}Tc -HMPAO の集積はみられなかった (Fig. 2). subtraction 像に関しては相違はみられなかった。

症例 2 50 歳, 男性, 左前頭側頭葉の astrocytoma Grade II 術後腫瘍残存例

MR T₂ 強調画像では左前頭側頭葉に高信号領域が認められた (Fig. 3). 眼動脈分岐部より遠位にカテーテル先端を置いた血管造影では左大脳半球に均一に造影剤が分布している (Fig. 4). しかし, ^{99m}Tc -HMPAO 連続注入法による SPECT では限局性集積であり, 腫瘍残存部にほとんど集積せず, 腫瘍後方の前脈絡叢動脈の支配領域と思われる健常脳に分布した. subtraction 像でも腫瘍巣への集積は認められなかった (Fig. 5).

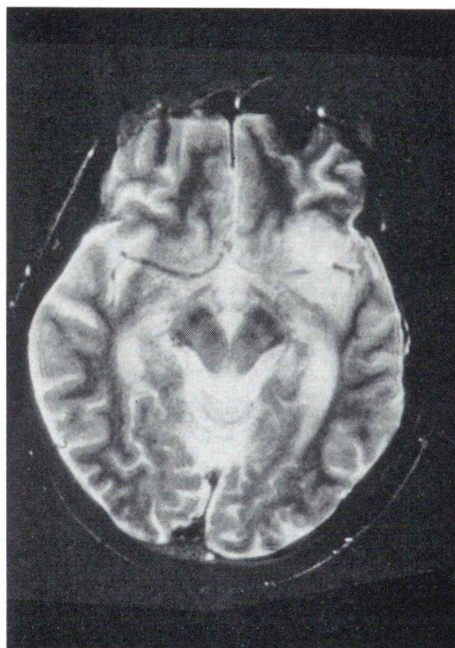


Fig. 3 A 50-year-old male with astrocytoma (Grade II). MRI which contains the third ventricle and cerebral peduncle shows high intensity lesion in the left fronto-temporal area on axial T₂ weighted spin-echo image.

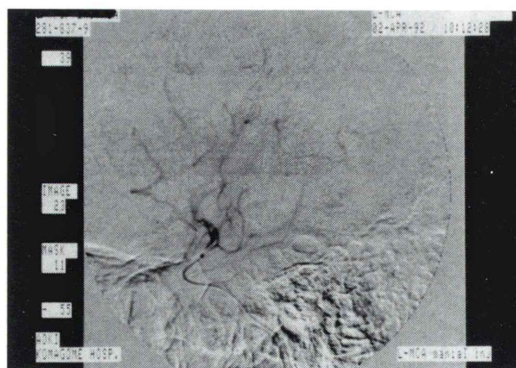


Fig. 4 Angiogram in the same patient as Fig. 3 shows homogeneous distribution of contrast media in the areas supplied by the left middle cerebral artery.

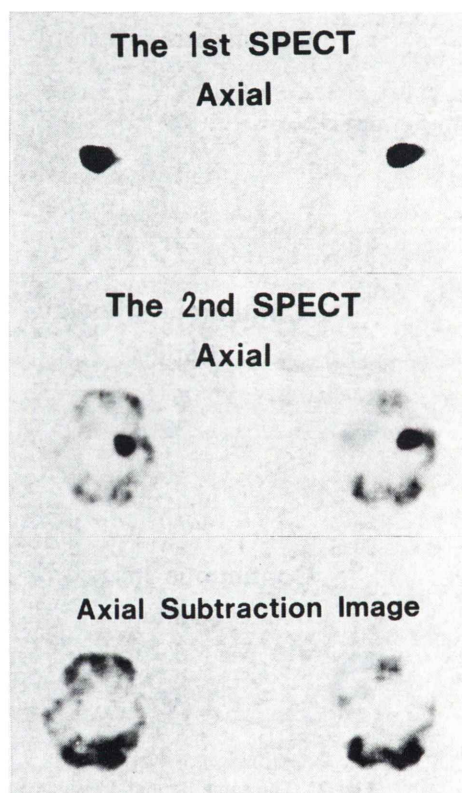


Fig. 5 Continuous infusion of ^{99m}Tc -HMPAO from the supraophthalmic segment of the ICA (left MCA) in the same patient as Fig. 4. Intense accumulation of tracer is seen exclusively in the healthy brain area supplied by the anterior choroidal artery (inadequate localization).

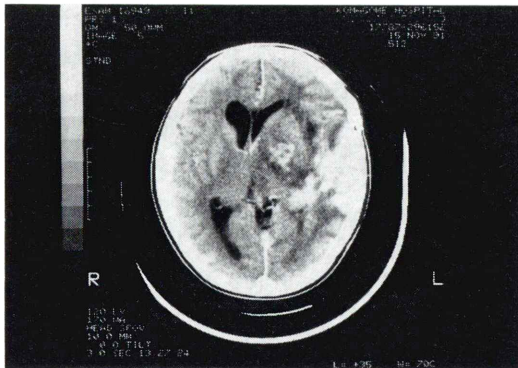


Fig. 6 A 43-year-old female with anaplastic astrocytoma. CT scan shows a low-density area with marked enhancement in the left parietal lobe.

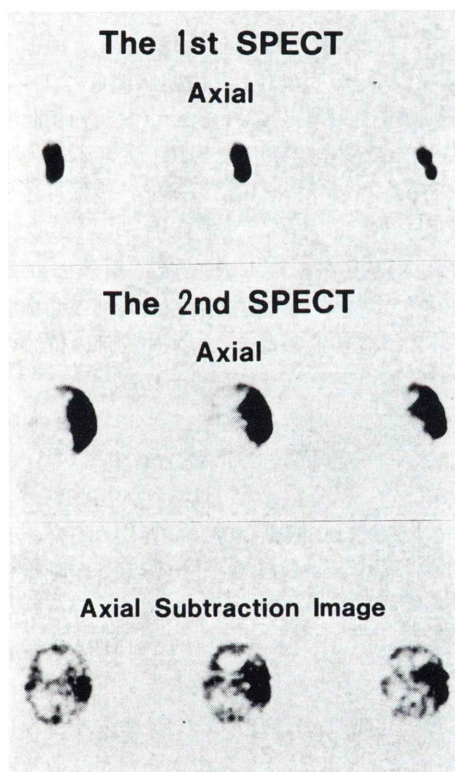


Fig. 7 Continuous infusion of ^{99m}Tc-HMPAO from the supraophthalmic segment of the ICA in the same patient as Fig. 6. Note intense uptake of tracer in the lesion of brain tumor (tumor localization).

症例 3 43 歳，女性，左頭頂葉の anaplastic astrocytoma 術後再発例

CT スキャンでは左頭頂葉に造影剤による強く濃染される不整な高吸収域が認められる (Fig. 6). 眼動脈分岐部より遠位にて ^{99m}Tc-HMPAO 連続注入法を施行した. 腫瘍巣にほぼ一致した ^{99m}Tc-HMPAO の限局性集積が認められた. 動注による SPECT 像の腫瘍集積範囲は subtraction により得られた静注像のそれとほぼ同範囲であった (Fig. 7).

V. 考 察

近年，悪性神経膠腫の成長解析学的見地から，多剤併用療法や化学放射線併用療法が行われている．最近では頸動脈内動注療法が行われつつあり，1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) 100~200 mg/m² あるいは ACNU 2~3 mg/kg を動注することにより，腫瘍縮小効果は70%程度に認められ，median survival 12 か月前後が報告されている⁵⁻⁷⁾．静注に比較すると動注では薬剤が4倍近く腫瘍組織に移行し，動注療法は有効で副作用の少ないことが示唆されている⁸⁾．しかし，有効性が証明できなかったという報告もある⁹⁾．また，頸動脈内動注療法の大きな問題点は重篤な副作用の発生である．最も大きな副作用は高濃度薬剤が眼動脈内に流入するために発生する視力障害であり，失明率は動注例の16%と報告されている¹⁰⁾．そのほか，注入半球の脳浮腫，局所壊死，意識障害などの副作用が報告されている¹¹⁻¹³⁾．

視力障害を防止するため眼動脈分岐部より遠位 (supraophthalmic あるいは supraclinoid) にカテーテル先端を置き，薬剤を動注することが必須である．しかし，末梢側での薬剤動注は一般に血液と薬剤との混合が不良であり，その原因はいわゆる層流効果 (laminar flow effect) にあるとされている．Blacklock らは動脈内の層流効果により薬剤がきわめて不均一分布を示すことを動物実験で実証している²⁾．層流効果のため，薬剤が腫瘍巣に到達せず，逆に高濃度の薬剤が健常脳組織のみに分布してしまう場合も考えられる．Saris ら^{14,15)}

はこの層流効果を減ずるため、心臓の拡張期に同期させて動注する方法 (diastole-phased pulsatile infusion, DPPI) により均一な薬剤分布が得られるとした。さらに、脳腫瘍患者を対象として、眼動脈分岐部より遠位で動注した場合、層流効果が出現すること、DPPIにより層流効果を防止できることをポジトロン核種を用いて示した¹⁶⁾。

^{99m}Tc-HMPAOは薬剤動注と同時にカテーテルより緩徐、少量注入が可能で、初回循環で高率に脳組織に摂取され、再分布がなく、経時的なRI分布の変化はほとんど見られない。したがって、^{99m}Tc-HMPAOは動注時の脳内薬剤分布を評価する上で有用な製剤と推察される。Jefferyら¹⁷⁾はWADAテストを評価する上で^{99m}Tc-HMPAO動注によるSPECT像は有用であると報告している。

以上の状況から、次のような問題点が挙げられる。(1) ^{99m}Tc-HMPAO動注によるSPECT像は血管造影やDSAでみられるような脳内均一分布を示すか。(2) ^{99m}Tc-HMPAO動注法と静注法の脳内RI分布はどの程度異なるか。(3) ^{99m}Tc-HMPAO動注により層流効果は評価可能か。(4) 層流効果を防ぐにはpulsatile infusionは効果的か。

以上の4点について評価した結果、^{99m}Tc-HMPAO動注によるSPECT像は静注法によるSPECT像と異なり、対側大脳半球には全くRI分布を認めず、動注時の初回薬剤分布を反映すると考えられる良好なSPECT像が得られた。また、^{99m}Tc-HMPAO動注によるSPECT像は、血管造影やDSAで予想された分布としばしば異なった分布を示したことはきわめて重要と思われる。眼動脈分岐部より遠位にて連続注入した場合、支配領域に均一分布を示したのは20% (2/10)であり、不均一分布は限局性集積を含めると80% (8/10)であった。そのうち1例は不適切な限局性集積で腫瘍巣にほとんど集積がみられず、正常脳組織に高集積がみられた。腫瘍巣にほぼ限局した集積がみられたのは2例であった。腫瘍巣のみに限局するRI分布が動注療法の理想ではあるが、悪性神経膠腫再発例の多くは広範囲に腫瘍浸潤が認められるため、今回われわれは支配領域に均一なRI

分布を示した場合も成功例とした。均一分布および腫瘍巣限局性集積を成功例とすると、眼動脈分岐部遠位での連続注入の成功率は40% (4/10)となり、低率であった。これはきわめて重大な問題点を意味している。副作用増悪と静注法より優れた治療効果が得られない可能性があるからである。

一方、pulsatile infusionを用いた場合、全例(5/5)支配領域に均一分布を示した。このことは眼動脈分岐部遠位での連続注入における不均一分布はSarisら^{14,15)}が報告したごとく、層流効果が原因と考えられ、その層流効果を防止するにはpulsatile infusionが有用な対策と思われた。今回われわれは手動でpulsatile infusionを行ったが、心電図同期自動注入装置を用いれば簡便、かつ拡張期に同期した正確な動注(DPPI)が可能である。

層流効果には注入速度とカテーテルの直径が関与しているとされる。Blacklockらはサルを用いた実験で0.4 ml/min (内頸動脈血流量の1~2%)の緩徐連続注入では4.0 ml/min (内頸動脈血流量の20%)の急速連続注入に比較して、不均一分布が著しく、薬剤分布は13倍の濃度差がみられたと報告している²⁾。一般に、流体力学により層流効果は注入速度が低下した場合に顕著となる。pulsatile infusionの場合、血液と薬剤の混合が促進され、層流効果とカテーテル先端部の位置の影響をなくすることができると思われる^{3,15)}。

連続注入法は層流効果を生じさせたが、眼動脈分岐部近位で連続注入した場合は80% (4/5)が大脳半球に均一に分布した。連続注入法で均一分布を示した原因は、眼動脈分岐部近位の場合のカテーテル先端の位置がC₃₋₅、すなわち外頸動脈分岐部直上であったことである。頭蓋内まではかなりの距離があり、注入された^{99m}Tc-HMPAOが脳実質に分布するまでに攪拌されたためと考えられる。

腫瘍巣へ^{99m}Tc-HMPAOの取り込みがみられた症例は2例(11.7%)のみであったが、取り込みのない症例に比較して、治療効果に差がみられるかどうかは興味ある点である。しかし、一次効果判定までの十分な期間が得られておらず、今後の検討を要する。

結論として、^{99m}Tc-HMPAO は動注療法における脳内薬剤分布を評価するためのトレーサとして有用と考えられた。

文 献

- 1) 設楽信行, 源河 茂, 呉 耀晨, 高倉公朋: 化学・放射線治療. 図説臨床「癌」シリーズ no. 15 脳腫瘍. 末舛恵一, 高倉公朋編, メジカルビュー社, 1987 年, 東京, pp. 81-91
- 2) Blacklock JB, Wright DC, Dedrick RL, Blasberg RG, Lutz RJ, Doppman JL, et al: Drug streaming during intra-arterial chemotherapy. *J Neurosurg* **64**: 284-291, 1986
- 3) Lutz RJ, Dedrick RL, Boretos JW, Oldfield EH, Blacklock JB, Doppman JL: Mixing studies during intracarotid artery infusions in an in vitro model. *J Neurosurg* **64**: 277-283, 1986
- 4) Saris SC, Wright DC, Oldfield EH, Shook DR, Blasberg RG, Beaudet LM, et al: Intravascular streaming and variable delivery to brain following intracarotid artery infusions in the Sprague-Dawley rat. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 116-120, 1988
- 5) Yamashita J, Hajime H, Tokuriki Y, Ha YS, Otsuka SI, Suda K, et al: Intra-arterial ACNU therapy for malignant brain tumors: Experimental studies and preliminary clinical results. *J Neurosurg* **59**: 424-430, 1983
- 6) West CR, Avellanosa AM, Barua NR, Patel A, Hong CI: Intra-arterial 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and systemic chemotherapy for malignant gliomas: A follow-up study. *Neurosurgery* **13**: 420-426, 1983
- 7) Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Junck L, Knake J, et al: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* **61**: 423-429, 1984
- 8) Levin VA, Kabra PM, Freeman-Dove MA: Pharmacokinetics of intracarotid artery ¹⁴C-BCNU in the squirrel monkey. *J Neurosurg* **48**: 587-593, 1978
- 9) Papaverol L, Loew F, Jaksche H: Intracarotid infusion of ACNU as adjuvant therapy of malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* **85**: 128-137, 1987
- 10) Shapiro WR, Green SB, Burger PC: A randomized comparison of intra-arterial (IA) vs. intravenous BCNU for patients with malignant glioma (Study 8301): interim analysis demonstrating lack of efficacy for IA BCNU. *Proc Am Soc Clin Oncol* **6**: 69, 1987 (Abstract)
- 11) Dichiro G, Oldfield E, Wright DC, Michele DD, Katz DA, Patronas NJ, et al: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJNR* **8**: 1083-1091, 1987
- 12) Kapp J, Vance R, Parker JL, Smith RR: Limitations of high dose intra-arterial 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) chemotherapy for malignant gliomas. *Neurosurgery* **10**: 715-719, 1982
- 13) Kapp JP, Sanford RA: Neurological deficits after carotid infusion of cisplatin and 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) for malignant glioma: an analysis of risk factors. *Neurosurgery* **19**: 779-783, 1986
- 14) Saris SC, Shook DR, Blasberg RG, Dedrick RL, Doppman JL, Bankiewicz KS, et al: Carotid artery mixing with diastole-phased pulsed drug infusion. *J Neurosurg* **67**: 721-725, 1987
- 15) Shook DR, Beaudet LM, Doppman JL: Uniformity of intracarotid drug distribution with diastole-phased pulsed infusion. *J Neurosurg* **67**: 726-731, 1987
- 16) Saris SC, Blasberg RG, Carson RE, DeVroom HL, Lutz R, Dedrick RL, et al: Intravascular streaming during carotid artery infusions. Demonstration in humans and reduction using diastole-phased pulsatile administration. *J Neurosurg* **74**: 763-772, 1991
- 17) Jeffery PJ, Monsein LH, Szabo Z, Hart J, Fisher RS, Lesser RP, et al: Mapping the distribution of amobarbital sodium in the intracarotid Wada test by use of Tc-99m HMPAO with SPECT. *Radiology* **178**: 847-850, 1991

Summary

Brain SPECT by Intraarterial Infusion of ^{99m}Tc -HMPAO for Assessing the Cerebral Distribution of Carotid Artery Infusions in Patients with Brain Tumor

Shigeru KOSUDA*, Shoichi KUSANO*, Shigeki AOKI**, Kenzo SUZUKI**, Hiroshi FUJII**, Ryoji KAWAKAMI**, Takashi MEZAKI**, Sakiko AKITA**, Osamu NAKAMURA***, Nobuyuki SHIDARA*** and Hitoshi TERADA****

**Department of Radiology, National Defense Medical College*

***Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

****Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

*****Department of Radiology, Toho University Oohashi Hospital*

In order to assess the cerebral distribution of intracarotid chemotherapy, 17 postoperative patients with brain tumor underwent brain SPECT obtained by intraarterial infusion of 18.5 MBq of ^{99m}Tc -HMPAO. Injection methods were continuous (5.0 ml/min) or pulsatile infusion with supra- or infraophthalmic catheterization. The findings obtained by brain SPECT were frequently different from those of angiography and/or DSA. In supraophthalmic catheterization with continuous infusion, only 2 of 10 studies (20%) had homogeneous distribution and 5 of them (50%) had maldistribution of ^{99m}Tc -HMPAO which appears in association with laminar flow effect. The remaining 3 studies showed localized distribution (two:

tumor localization, one: healthy brain localization). On the other hand, all of 5 studies with pulsatile infusion had homogeneous distribution of ^{99m}Tc -HMPAO. In infraophthalmic catheterization, all but one of 5 studies had homogeneous distribution with continuous infusion. These results suggest that pulsatile infusion may be effective in eliminating maldistribution of ^{99m}Tc -HMPAO in supraophthalmic catheterization.

In conclusion, we are convinced that ^{99m}Tc -HMPAO is a useful intraarterial agent for assessing cerebral distribution of intracarotid chemotherapy.

Key words: ^{99m}Tc -HMPAO, Brain tumor, Chemotherapy, Carotid artery, Drug delivery.